Aus der
Medizinischen Poliklinik de Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

DIE ALTERSABHÄNGIGKEIT DES INTESTINALEN RESORPTIONSVERHALTENS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER AUTOMATISIERTEN SEGMENTALEN DÜNNDARMPERFUSION MIT GLUKOSE, NATRIUM, KALIUM, WASSER, FOLSÄURE UND THIAMINHYDROCHLORID

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Rainer Munzinger
aus Neuburg an der Donau

Würzburg, den 4. Mai 1981

Aus der
Medizinischen Poliklinik de Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Franke

DIE ALTERSABHÄNGIGKEIT DES INTESTINALEN RESORPTIONSVERHALTENS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER AUTOMATISIERTEN SEGMENTALEN DÜNNDARMPERFUSION MIT GLUKOSE, NATRIUM, KALIUM, WASSER, FOLSÄURE UND THIAMINHYDROCHLORID

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Rainer Munzinger
aus Neuburg an der Donau

Würzburg, den 4. Mai 1981

Referent: Prof. Dr. med. H.G. Bosch

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Franke

Dekan: Prof. Dr. med. K.H. Mül

Tag der mündlichen Prüfung: 29.7.1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Literaturüberblick	3
	1. Altern und Polypathie	3
	2. Altersveränderungen am Gastrointestinaltrakt	3
	3. Altersveränderungen des intestinalen Resorptionsverhaltens	4
III.	Beobachtungsgut und angewandte Methodik	9
	1. Die automatisierte segmentale Dünndarmperfusion	9
	2. Bauweise von Sonde und Pumpvorrichtung	12
	3. Die Probandenauswahl	12
	4. Der Ablauf der Perfusion	2o
	5. Die Zusammensetzung der Testlösung	21.
	6. Laboranalysen	23
	7. Statistische Verfahren	24
IV.	Ergebnisse	26
	1. Vorversuch zum Problem der chemischen Stabilität von Thiamin unter Perfusionsbedingungen	26
	2. Resultate der segmentalen Perfusion	29
	3. Prüfung der Korrelationen der Resorptionsraten der einzelnen Testsubstanzen zueinander	36
	4. Die ph-Werte der Sammelfraktionen	38
	5. Vergleich der Körperoberfläche der Probanden	41

Seite

V. Diskussion 42

1. Bemerkungen zur Methode 42
2. Das Problem der Probanden-auswahl ..
3. Über den pH-Wert der gesammelten Dünndarmsaft-Fraktionen 45
4. Die Stabilität des Thiamin-hydrochlorid im Dünndarmsaft 46
5. Bemerkungen zur Glukose-Resorption 49
6. Die Resorption von Elektrolyten und Wasser 51
7. Die Folsäure-Resorption 53

VI. Zusammenfassung 55

VII. Literaturverzeichnis 56

Lebenslauf 66

Danksagung 67

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543527_0059

I. Einleitung

Noch im Jahre 1900 betrug der Anteil der über 65-jährigen an der Gesamtbevölkerung nur etwa 5 %, im Jahr 1974 aber schon 14 % (10). Diese Entwicklung - wohl Ausdruck der allgemein gestiegenen Lebenserwartung - hat zur Folge, daß "der praktizierende Arzt sich heute mehr als früher mit den Belangen gesunder und kranker Betagter befassen muß (24)." Deshalb treten Krankheiten, die beim alten Menschen häufiger sind als beim jungen, z.B. die Arteriosklerose und das Lungenemphysem (30), immer mehr in den Vordergrund der ärztlichen Tätigkeit.

Relativ oft werden bei Betagten Krankheitsbilder diagnostiziert, deren primäre Ursache im Mangel an bestimmten Stoffen zu sehen ist. So braucht der alte Mensch eine höhere Zufuhr von Vitamin D, um eine gleich hohe Resorption von Kalzium zu erreichen wie der junge. Erfolgt keine höhere Dosierung von Vitamin D, kann es zur Osteoporose kommen (66). Ein anderes Beispiel sind die Anaemien im Alter. Es bedarf noch der abschließenden Klärung, ob der dafür ursächliche Mangel an Folsäure oder Vitamin B_{12} (47) ernährungsbedingt oder durch eine Störung der intestinalen Aufnahme verursacht ist.

Im Gastrointestinaltrakt finden sich nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Noltenius et al. (49) zwar mit zunehmendem Lebensalter häufiger maligne Tumoren sowie chronische Magen- und Zwölffingerdarmulzerationen, andererseits gibt es keine makroskopischen Hinweise auf Ursachen sogenannter Mangelkrankheiten im Alter. So muß gefragt werden, inwieweit derartige Leiden auf alters-

bedingter Fehlernährung beruhen oder den Ausdruck intestinaler Resorptionseinschränkungen darstellen.

Zur Beantwortung dieser Frage setzten zahlreiche Forschungsgruppen die unterschiedlichsten Methoden ein. So wurden radioaktive Substanzen inkorporiert, Tierversuche in vivo oder auch in vitro (i.e. am offenen Situs) durchgeführt oder auch der in der klinischen Diagnostik bewährte D-Xylose-Test angewandt. Den genannten Untersuchungstechniken haften bestimmte Mängel an, die die mit diesen Methoden gewonnenen Resultate nicht stichhaltig erscheinen lassen. Der D-Xylose-Test etwa hängt von einer (gerade im höheren Lebensalter oft eingeschränkten) intakten Nierenfunktion ab (44). Inkorporationsversuche mit radioaktiven Isotopen arbeiten nicht "am Ort des Geschehens", während im Tierversuch gewonnene Resultate (54, 55, 56, 57, 58) nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind.

In dieser Situation bietet es sich an, auf eine Methode zurückzugreifen, der "die meisten wesentlichen Erkenntnisse über den physiologischen Ablauf der intestinalen Resorption und seiner Störungen beim Menschen zu verdanken sind (38)", nämlich der automatisierten segmentalen Dünndarmperfusion. Erstmals von Schedl und Clifton (67) sowie Fordtran et al. (2o) angewandt, konnte sie von Bloch et al. (9) durch Automatisierung in ihrer Handhabung stark vereinfacht werden.

In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden, unter Anwendung der segmentalen Dünndarmperfusion zu klären, inwieweit im Alter das intestinale Resorptionsverhalten verschiedener Substanzen verändert ist.

II. Literaturüberblick

1. Altern und Polypathie:

Von Bürger (11) stammt der Satz: "Altern bedeutet jede irreversible Veränderung der lebenden Substanz als Funktion der Zeit."

Nach pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Noltenius et al. (5o) treten sogenannte Alterskrankheiten wie die Arteriosklerose (besonders der Aorta und der Koronargefäße), das chronische Lungenemphysem, Schrumpfnieren und maligne Tumoren oft zusammen beim gleichen Patienten im Sinne einer "Alters-Polypathie" auf.

2. Altersveränderungen am Gastrointestinaltrakt:

Als typische Obduktionsbefunde beschreiben Noltenius u. Mitarb. (49) bei 7o - 1o2-jährigen Verstorbenen chronische Magen- und Duodenalulzerationen sowie maligne Tumoren.

Rosenberg et al. fanden keine altersbedingte Exkretionseinschränkung des Pankreas (64). Im Gegensatz dazu beschreiben Dietze und Laue (19) eine Gewichtsabnahme des menschlichen Pankreas ab etwa dem 4o. Lebensjahr, die mit mikroskopischer Degeneration verbunden sei. Die exkretorische Funktion sei jedoch erst nach wiederholter Stimulation vermindert und bewege sich selbst dann noch in einem Bereich, dem kein Krankheitswert zukomme. Eine Maldigestion sei mit dieser Beobachtung nicht begründbar. Pusch u. Mitarb. (59) fanden bei Bestimmung der von der

Bauchspeicheldrüse sezernierten Enzyme Chymotrypsin, Trypsin, Lipase und Amylase eine deutliche Abnahme der Sekretion nach der zweiten Stimulation, für Trypsin und Amylase waren die Resultate signifikant. Ries (63) vertritt die Ansicht, daß die altersgemäße Qualität und Quantität des Darmsekretes eine Verminderung der intestinalen Resorption bewirkten.

Nach Berman et al. (7) nehmen Funktionskapazität und Durchblutung des Dünndarmes mit steigendem Lebensalter ab.

Henning (34) findet die Regenerationskraft des Darmschleimhautepithels bei Betagten vermindert, die Zahl der Brunnerschen und Lieberkühnschen Drüsen sei reduziert, die Darmwand habe eine Neigung zur Atrophie. Für den Kliniker stünden die Altersobstipationen im Vordergrund. Nach Kranz u. Mitarb. (40) nimmt die Zahl der DNS-synthetisierenden Zellen in der Darmschleimhaut von Ratten mit steigendem Lebensalter ab.

3. Altersveränderungen des intestinalen Resorptionsverhaltens:

a) Kohlehydrate:

Anhand von "Sättigungsanalysen" an alten Wistar-Ratten weist Pénzes (58) nach, daß mit dem Alter die Affinität des Transportmoleküls für Glukose in der Darmwand sinkt, gleichzeitig postuliert er anhand einer Michaelis-Menten-Kinetik eine Zunahme der Carriermoleküle. Die Glukoseaufnahme erfolge nicht nur über den beschriebenen Carrier, daneben fänden auch noch Diffusionsvorgänge statt.

Sehr viele Altersstudien befassen sich mit der Anwendung des D-Xylose-Tests. So fällt z.B. nach Guth (31) die intestinale Aufnahme im Alter über 7o Jahren deutlich ab, oberhalb eines Alters von 8o Jahren sei der Abfall statistisch signifikant. MacLennan (44) weist auf die im Alter häufig vorkommenden Einschränkungen der Nierenfunktion hin, welche die Aussagefähigkeit des D-Xylose-Tests stark vermindere. Er vertritt im Gegensatz zu Dietze und Laue (s.u.) die Auffassung, daß "Malabsorption selten der primäre Faktor für Mangelerscheinungen im Alter ist ... das Fehlen von verschiedenen Stoffen in der Nahrung ist die bedeutendere Ursache." Sehr ausführlich hat sich die Gruppe um Dietze und Laue mit dem D-Xylose-Test bei alten Menschen befaßt (19, 41, 74).
Die intestinale Resorption erfahre im Alter eine zunehmende Einschränkung der Kapazität, die der gesunde Betagte dadurch kompensiere, daß die Passage der Ingesta im Darm verlangsamt sei. Somit sei bei längerer Verweildauer eine ausreichende Aufnahme durch die Darmwand gewährleistet. Unter physiologischen Bedingungen besitze das Ausmaß der Einschränkung keinen Krankheitswert. Verantwortlich für den zahlenmäßigen Anstieg von Malabsorptionszuständen bei alten Menschen sei schließlich die Dekompensierung infolge der Alters-Multimorbidität.
Cook (15) stellte fest, daß die Exkretion von D-Xylose im Resorptionstest signifikant mit der Resorption von Glukose korreliert.

b) Elektrolyte:

Norgin et al. (51) schuldigen als Ursache der von ihnen beschriebenen Kalziummangel-Osteoporose einen relativen

Vitamin D-Mangel an. Nur sehr hohe Mengen an Vitamin D bewirkten bei über 7o-Jährigen eine Steigerung der Kalziumresorption. Diesen Sachverhalt bezeichnet er als "Vitamin D-Resistenz". Dagegen kommt Alevizaki (1) zu dem Schluß, daß die Ursache des Kalziummangels im Alter eine generelle Einschränkung der Resorptionsfähigkeit ist. Unter den uns vorliegenden Arbeiten fanden sich keine Untersuchungen, die sich mit altersabhängigen Änderungen der intestinalen Resorption von Natrium, Kalium und Wasser befassen.

c) Aminosäuren:

Pénzes (54, 55, 56, 57) führte seine Studien am offenen Eingeweide-Situs junger und alter Wistar-Ratten durch. Demnach werden sowohl Methionin als auch Tryptophan im Alter vermehrt aufgenommen, L-Leucin und Glycin verhalten sich altersindifferent, während Phenylalanin, Lysin, Arginin und Alanin im Alter weniger gut resorbiert werden.

Gofferje u. Undeutsch konnten durch längere Supplementierung der normalen Klinikkost von Alterspatienten mit den essentiellen Aminosäuren eine signifikante Verbesserung des allgemeinen Eiweißstatus erzielen, davon waren lediglich die Immunglobuline im Serum ausgenommen. Dabei führten Proteinmengen, die bei jungen Probanden ausreichten, eine positive Stickstoffbilanz zu bewirken, regelmäßig beim alten Patienten schon zu einer negativen Bilanz (27).

d) Fett:

Pelz et al. (53) vermuten, daß der hohe Fettgehalt des Stuhles der von ihnen untersuchten Alterspatienten nach Gabe einer fettreichen Mahlzeit eine verminderte Fettresorption anzeigt. Sie schuldigen als Ursache dieser Beobachtung eine altersbedingte Abnahme der Pankreas-Lipase-Sekretion und eine "zöliakieartige Beschaffenheit" der Darmwand an.

Webster und Mitarb. (73) bemerkten nach Gabe einer fettreichen Testmahlzeit, daß alte Probanden längere Magenentleerungszeiten aufwiesen als junge und die Blutfett-Spiegel langsamer anstiegen. Auch sie führten diese Beobachtung auf eine Alterssekretionsschwäche der Bauchspeicheldrüse zurück.

e) Vitamine:

Rafsky u. Mitarb. (60) gaben jungen und alten Probanden ansteigende orale Thiamindosen. Anhand der Urinexkretion von Vitamin B_1 konnten sie nachweisen, daß alte Menschen höhere B_1-Mengen benötigen, um eine gleichartige "Sättigung" wie die jungen Vergleichspersonen zu erreichen. Sie schlossen daraus auf eine Verminderung der Assimilation und Resorption des Thiamins im Alter.

Hurdle et al. (35) bestimmten die Serumfolsäurekonzentrationen von über 70-Jährigen. Bei mehr als einem Drittel des untersuchten Patientenguts fanden sie die Folatspiegel [illegible] unterhalb des Normalbereiches. Nach Mühlhäuser u. Mitarb. (47) liegen die Folsäurekonzentrationen [illegible] alten Menschen häufig z. [illegible] Dieser Mangel bei allein-

stehenden Betagten auf. Baker et al. (3) sehen in der altersabhängigen Abnahme der Digestierfähigkeit für Folsäure-Polyglutamate zu Monoglutamaten die Ursache des Folatmangels im Alter, weil Folsäure nur als Monoglutamat resorbierbar sei. Dieser Mangel führe u.U. wiederum dazu, daß Epithelschäden an der Dünndarmmukosa auftraten, was dann ebenfalls wieder Aufnahmestörungen bewirken könne.

III. Beobachtungsgut und angewandte Methodik.

1. Die automatisierte segmentale Dünndarmperfusion

a) Entwicklung der Methode:

Ursprünglich wurde die Dünndarmperfusion von Fordtran (2o) sowie Scheal und Clifton (67) mit einer zweilumigen Sonde durchgeführt. Wegen verschiedener Mängel - nicht berechenbarer Flüssigkeitsreflux und Nichtberücksichtigung endogener Flüssigkeitsmengen - ersetzten Cooper et al. (16) diese durch eine Sonde mit drei Lumina, wobei sie dem eigentlichen Testsegment ein Mischsegment vorschalteten (s. Abb. 1 a).

Die Genauigkeit der Methode hängt von zwei wesentlichen Voraussetzungen ab:

- Der Mischvorgang muß möglichst vollständig sein. Dafür genügt nach Whalen u. Mitarb. (75) eine Mischsegmentlänge von 15 cm. Dabei ist die Schwankungsbreite der Meßergebnisse hinreichend gering.

- Vor Beginn der eigentlichen Meßperiode muß ein Gleichgewichtszustand erreicht sein, d.h., die Flußrate muß konstant sein. Außerdem darf die Konzentration der Testsubstanz keinen allzu großen Schwankungen unterliegen. Nach Angaben von Cooper et al. (16) sind dafür 3o Minuten Äquilibrierzeit ausreichend. [illegible] (1) konnte durch Automatisierung der Infusions- und Aspirationsvorrichtung eine wesentliche Verbesserung der segmentalen Dünndarmperfusion [illegible].

b) Prinzip der Dünndarmperfusion:

Eine dreilumige Sonde, deren Bauweise in Abb. 1 a dargestellt ist, wird so im oberen Jejunum plaziert, daß die Infusionsöffnung am "Treitz'schen Band" (Ligamentum duodeno - jejunale) zu liegen kommt (s. Abb. 1 b). Über diese wird die Testlösung mit den entsprechenden Prüfsubstanzen infundiert. Nach dem Durchlaufen des "Mischsegmentes" wird ein Teil der Lösung, nunmehr mit endogenen Flüssigkeiten durchsetzt, durch die "proximale" Öffnung der Sonde aspiriert. Die zu erfassenden Resorptionsvorgänge finden dann im "Testsegment" statt, als deren Ergebnis die Konzentration der Substanzen bei Aspiration in der "distalen" Absaugöffnung verändert ist. Zum rechnerischen Ausgleich der Durchmischung der Lösung mit Darmsekret und von Refluxvorgängen muß eine Markierungssubstanz, die selbst nicht oder kaum resorbierbar sein darf, dem Ansatz beigefügt sein. Wir verwenden für diese "Volumenkorrektur" das allgemein eingeführte Polyäthylenglykol (PEG).

Zur Berechnung der Resorptionsrate einer Testsubstanz geben Bloch et al. (9) das folgende Formelschema an (alle Formeln sind auf die Testsegmentlänge von 30 cm bezogen !):

$$\text{Res. } H_2O = C - E; \qquad C = A \times \frac{(PEG)i}{(PEG)p} - B;$$

$$E = C \times \frac{(PEG)p}{(PEG)a};$$

$$\text{Res.}T_{Gesamt} = C \times Tp - E \times Ta;$$

$$T_{rel.} = \frac{\text{Res.}T_{Gesamt}}{Tp} \times 100\ (\%).$$

Dabei bedeuten:

A = Infusionsmenge (ml/h);

B = Aspirationsmenge am Beginn des Testsegmentes, entsprechend dem Volumen der proximalen Sammelfraktion (ml/h);

C = Flüssigkeitsmenge, die in das Testsegment eintritt (ml/h);

D = Flüssigkeitsmenge, die das Testsegment verläßt (ml/h);

(PEG)I = Konzentration von PEG in der infundierten Testlösung (mg/l);

(PEG)p = Konzentration von PEG im proximalen Aspirat (mg/l);

(PEG)d = Konzentration von PEG im distalen Aspirat (mg/l);

Tp = Konzentration der Testsubstanz im proximalen Aspirat;

Td = Konzentration der Testsubstanz im distalen Aspirat;

$Res.T_{Gesamt}$ = resorbierte Menge der Testsubstanz pro Stunde;

$Res.H_2O$ = Resorbierte Wassermenge pro Stunde.

$T_{rel.}$ = Prozentsatz der Testsubstanz, bezogen auf die Menge, die am Beginn des Testsegmentes vorhanden war, welcher insgesamt resorbiert wurde.

Da die Resorptionsgeschwindigkeit und -rate von der Infusionsgeschwindigkeit der Testlösung abhängen (29), erschien es uns nicht sinnvoll, die aufgenommene Stoffmenge in Absolutbeträgen anzugeben. So entschieden wir uns für eine Angabe der Resorption in Prozent der Ausgangsmenge der jeweiligen Substanz.

Die o.a. Berechnungen wurden am Rechner des Hauptlabors der Med. Poliklinik mit einem Programm von Dr.med.Hesse erstellt.

2. Bauweise von Sonde und Pumpvorrichtung

Die nicht käuflich erwerbbare Perfusionssonde mußte aus Polyvinylschläuchen mit eingelassenem Röntgenkontrastfaden (lichte Weite 2 mm, Herst. B. Braun, Melsungen) durch Tetrahydrofuran-Verlötung von uns selbst hergestellt werden. An der Spitze wurde sozusagen als "Senkblei" ein mit Schrotkügelchen gefülltes Säckchen angebracht. Zur ausreichenden Markierung bei Lagekontrollen mittels Durchleuchtung wurde 10 cm proximal der Infusionsöffnung die Spitze eines Angiographiekatheterführungsdrahtes eingearbeitet.

Das Prinzip der automatischen Pumpapparatur nach Bloch et al. (9) ist in Abb. 2 wiedergegeben: Eine zweikanalige Schneckenpumpe (Hersteller: Harvard-Apparatus) infundiert die Testlösung kontinuierlich nach Erwärmen auf 40° C mit einer Rate von 17,5 ml pro Minute in das obere Jejunum. Über die beiden Aspirationsöffnungen am proximalen und distalen Ende des Testsegmentes werden die Dünndarmsaftfraktionen ständig abgesaugt. Die Mukosa des oberen Jejunums wird durch Schutzventile gegen Ausriß infolge zu starken Vakuums geschützt. Die beiden Sammelfraktionen werden in gleichlaufenden Behältern aufgefangen, die gekühlt und lichtgeschützt sind. Eine Schaltuhr erlaubt das Variieren der Sammelperioden.

3. Die Probandenauswahl

Entsprechend der Fragestellung wurden zwei Vergleichsgruppen für Probanden aufgestellt: Gruppe I umfaßt junge, Gruppe II alte gesunde Versuchspersonen. Der Altersabstand

zwischen beiden Gruppen war so zu wählen, daß möglicherweise vorhandene Resorptionsunterschiede deutlich hervortreten mußten. Dieser Forderung nach maximalem Altersabstand waren jedoch Grenzen gesetzt. Die Angehörigen der Gruppe I mußten das Wachstumsalter bereits hinter sich gelassen haben, damit Entwicklungsschübe so weit wie nur eben möglich auszuschließen waren. Andererseits hatte der Allgemeinzustand der Versuchspersonen der Gruppe II so gut zu sein, daß längeres Gehen und zweistündiges Liegen auf dem Rücken in unveränderter Position ohne große Probleme überstanden werden konnten - ein angesichts der typischen Alterpolypathie-Patienten nicht immer leicht zu erfüllendes Auswahlkriterium!

Wir legten aus den genannten Gründen die Begrenzungen der Vergleichsgruppen wie folgt fest: Gruppe I beinhaltet junge Probanden zwischen 23 und 28 Lebensjahren, Gruppe II betagte Versuchspersonen zwischen 6o und 79 Jahren. Ferner verzichteten wir auf die Aufnahme ausländischer bzw. fremdrassiger Menschen, da in der Literatur (15) unterschiedliche Resorptionsraten der Glukose bei verschiedenen Menschenrassen beschrieben sind. Wegen des bekannten Einflusses von weiblichen Geschlechtshormonen bzw. Kontrazeptiva auf die Konzentration von Serum-Transportprotein, z.B. von Folsäure (62), und wegen der möglichen Strahlenbelastung bei der erforderlichen Durchleuchtungskontrolle entschieden wir uns, keine weiblichen Probanden in die Gruppe I aufzunehmen. Dagegen nahmen wir Frauen in die Gruppe II auf, da die Strahlenbelastung wegen Ermangelung der Gebärfähigkeit in dieser Altersgruppe toleriert werden konnte und außerdem der Postmenopausen-

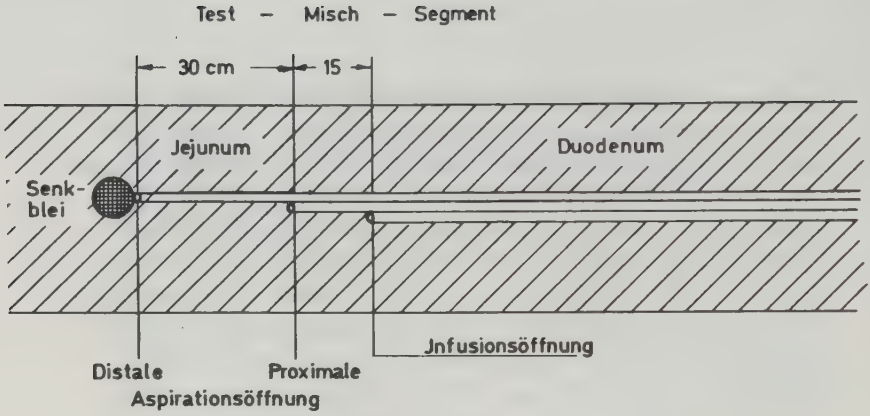

Abb. 1 a: Schematische Darstellung der Bauweise der Perfusionssonde.

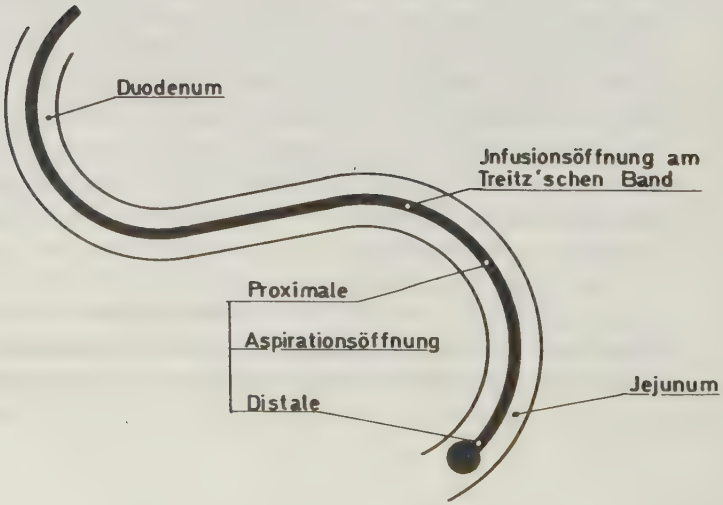

Abb. 1 b: Schematische Darstellung der Lage der Perfusionssonde.

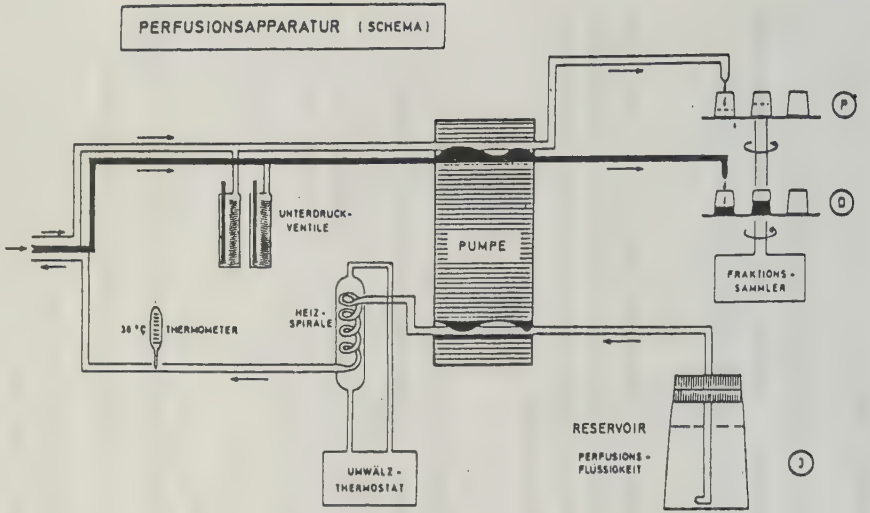

Abb. 2: Schematische Darstellung der Bauweise der Perfusionsapparatur: P = Proximale, D = Distale Sammelgefäße, I = Infusionslösungsbehälter

(Abb. entnommen aus 9)

Hormonstatus nicht den gleichen Schwankungen wie bei jungen Frauen unterworfen ist.

Die ausführlichen Auswahl- bzw. Ausschlußkriterien für die Versuchspersonen in beiden Vergleichsgruppen sind zur besseren Übersicht im Einzelnen in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt.

Für Gruppe I warben wir Studenten der Universität Würzburg an, für Gruppe II konnten ambulante und stationäre Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg gewonnen werden.

Tabelle 1: Auswahlkriterien der Vergleichsgruppe "Junge und Gesunde Versuchspersonen" (= Gruppe I).

- Alter zwischen 23 und 28 Jahren;
- Geschlecht: Männlich;
- Klinisch gesund;
- Sämtliche Laborbestimmungen im Normbereich (s.Tab. 3);
- Anamnestischer Ausschluß folgender Erkrankungen:
  1. Leberzirrhose, Pankreasleiden,
  2. Gastrointestinalerkrankungen und -operationen (ohne Appendektomie),
  3. Konsumierende Allgemeinerkrankungen (z.B. Neoplasmen, chr. entz. Systemkrankheiten, Kollagenosen),

Fortsetzung von Tabelle 1

4. Erkrankung des rheumatischen Formenkreises, vor allem PCP,

5. manifeste Herzinsuffizienz (Ruhedyspnoe bzw. Stauungszeichen),

6. insulinbehandelter Diabetes,

7. Psoriasis,

8. Dermatitis herpetiformis Duhring;

- Ausschluß der Einnahme folgender Medikamente:

1. Insulin (s.o.)

2. Diuretika (wenn sieben Tage vor Perfusion eingenommen),

3. Digitalis (wenn sieben Tage vor Perfusion eingenommen),

4. Antihypertonika (wenn fünf Tage vor Untersuchung angewandt),

5. Segontin (wenn in der letzten Woche vor Perfusion eingenommen),

6. Zytostatika,

7. Laxantien,

8. Antiepileptika,

9. Barbiturate;

- Ausschluß von Alkoholabusus.

Alle Versuchspersonen wurden vor Beginn der Perfusion eingehend über den Ablauf informiert und erklärten ihr Einverständnis. Die bei der Aufnahmeuntersuchung erho-

benen Laborbefunde sind zusammen mit ihren Normalbereichen der Tab. 3 zu entnehmen. Traten Zweifel an der Eignung einer Versuchsperson auf oder handelte es sich um Grenzfälle, so verzichteten wir auf den jeweiligen Probanden.

Tabelle 2: Auswahlkriterien der Vergleichsgruppe II: "Alte und gesunde Versuchspersonen."

- Alter zwischen 6o und 8o Jahren;
- Geschlecht: Männlich oder weiblich;
- Altersgemäß gesund;
- Rüstige Verfassung;
- Ausschluß von Erkrankungen wie in Tab. 1;
- Ausschluß von Medikamenten wie in Tab. 1;
- Ausschluß von Alkoholabusus;
- Laborwerte altersgemäß im Normalbereich (s. Tab. 3), aber
  1. Hämoglobin bis minimal 12 g/1oo ml,
  2. MCV höchstens 1oo $/um^3$,
  3. Kreatinin bis 2 mg/1oo ml,
  4. Gamma-GT unter 5o U/l,
  5. Albumin über 3,5 g/1oo ml,
  6. Hb_E unter 35 pg,
  7. AP bis 2oo U/l.

Tabelle 3: Klinisch-chem. Bestimmungen des Technikon-Autoanalyzers der Med. Universitäts-Poliklinik Würzburg (SMA 6/6o und SMA 12/6o, Hämatologie) - Normbereiche in Klammern.

- Cholesterin	(13o - 26o mg/dl)
- Glukose	(65 - 11o mg/dl)
- Harnstoff-Stickstoff	(1o - 2o mg/dl)
- Harnsäure	(3 - 7 mg/dl)
- Kreatinin	(o,7 - 1,4 mg/dl)
- Triglyzeride	(5o - 2oo mg/dl)
- Natrium	(135 - 145 mVal/l)
- Kalium	(3,5 - 5,o mVal/l)
- Kalzium	(8,5 - 1o,5 mg/dl)
- Anorg. Phosphat	(2,5 - 4,5 mg/dl)
- Gesamt-Bilirubin	(o,2 - 1,2 mg/dl)
- Albumin	(4,2 - 5,2 g/dl)
- Gesamt-Eiweiß	(6,o - 8,o g/dl)
- Eisen	(6o - 14o µg/dl, weibl. - 13o µg/dl)
- Kupfer	(75 - 15o µg/dl)
- Magnesium	(1,8 - 2,8 µg/dl)
- LDH	(12o - 14o mE/ml)
- Alk. Phosphatase	(7o - 175 mE/ml)
- GOT	(Männl. u. 18, weibl. u. 15 mE/ml)
- GPT	(" u. 3o, " u. 19 mE/ml)
- gamma-GT	(" u. 27, " u. 17 mE/ml)
- alpha-Amylase	(7o - 3oo mE/ml)
- BKS	(1. Std. max. 1o, 2. Std. max. 2o mm)
- Blutbild:	
- Leukozyten	(4,8 - 1o,8 x $1o^3$ / µl)

Fortsetzung zu Tabelle 3:

- Erythrozyten	(4,6 - 6,2 x $1o^{6}$ / µl)
- Hämoglobin	(14 - 18, weibl. 12 - 16 g/dl)
- Hämatokrit	(42 - 52, weibl. 37 - 47 %)
- MCV	(8o - 94, weibl. 8o - 98 fl)
- MCH (Hb_E)	(27 - 31 pg)
- MCHC	(32 - 36 g/dl)

---

4. Der Ablauf der Perfusion

Den Probanden wurde aufgetragen, an dem der Untersuchung vorausgehenden Tag ab 17.oo h keine Speisen mehr zu essen und abends allenfalls noch indifferente und alkoholfreie Getränke zu sich zu nehmen. Die Perfusionssonde wurde in der Regel morgens zwischen 7.oo h und 8.oo h geschluckt. Wir achteten vor allem deshalb auf die Einhaltung dieser Zeit, damit nicht möglicherweise Tagesschwankungen des menschlichen Stoffwechsels als Störgrößen Einfluß nehmen könnten.

Die Infusionsöffnung der Sonde wurde unter Durchleuchtungskontrolle am "Treitzschen Band" (Ligamentum duodenojejunale) oder wenig distal davon plaziert. Damit befand sich die Spitze der Sonde etwa 45 - 5o cm tief im oberen Jejunum (s. Abb. 1 b).

Nun wurden die Versuchspersonen in immer gleicher Tischhöhe und Körperposition gelagert (Rückenlage). So konnte

vermindert werden, daß bei den verschiedenen Probanden möglicherweise unterschiedlich stark einwirkende Drainagekräfte die Flußrate infolge wechselnder Druckunterschiede zwischen Versuchsperson und Sammelpumpe beeinflussen würden.

Schließlich wurde unter kontinuierlichem Pumpenbetrieb (Infusionsrate 17,5 ml/min.) 5o Minuten lang äquilibriert, darauf folgten die Sammelperioden. Die "proximalen" und "distalen" Fraktionen des Dünndarmaspirates flossen direkt in lichtgeschützte und eisgekühlte Gefäße, deren Wechsel automatisch reguliert wurde. Sofort nach Beendigung einer jeden 25 Minuten dauernden Sammelperiode mußte für die später in einem Ansatz erfolgende Folsäure-Bestimmung ein Aliquot unter Zusatz von Ascorbinsäure tiefgekühlt werden, ein weiteres wurde für die Analyse im "Autoanalyzer" verwendet und schließlich nach Messung des pH-Wertes der Gehalt an Polyäthylenglykol bestimmt.

5. Die Zusammensetzung der Testlösung

Im Wesentlichen kamen zur Prüfung der Resorption nur Stoffe in Frage, bei denen definierte Vorstellungen über den Mechanismus der intestinalen Aufnahme bestehen. Dies trifft für Folsäure und Glukose zu (s.u.). Andererseits hemmt Glukose die Resorption verschiedener Aminosäuren (14), weshalb wir auf deren Anwendung in einem Ansatz mit den anderen von uns verwendeten Substanzen verzichteten.

Thiamin ist Gegenstand einer uns vorliegenden Alterstudie (60). Deshalb war dieser Stoff für uns von besonderem Interesse. Zur Herstellung einer isotonen Testlösung ist der Zusatz von Elektrolyten notwendig. So lag es nahe, Natrium und Kalium sowie Wasser ebenfalls in unser Programm aufzunehmen.

Die genaue Zusammensetzung der Testlösung gibt Tabelle 4 wieder.

Tabelle 4: Zusammensetzung der Perfusionslösung (bez. auf 1 l)

D - Glukose	3,8 g (= 22,2 mMol)
$Natrium^+$ (als Chlorid)	142 mVal
$Kalium^+$ (als Chlorid)	4 mVal
Folsäure (Pteroylmonoglutaminsäure)	125 µg
Polyäthylenglykol (PEG)	5,0 g
Thiamin (Vit. B_1 als Hydrochlorid)	0,5 mg
pH-Wert	7,0
Osmolalität	292 mOsmol/kg ($\pm$ 2mOsmol)

Anmerkung: Folsäure kann erst unmittelbar vor Beginn der Perfusion dem Ansatz beigefügt werden, weil die Substanz bei Tageslicht sehr instabil ist.

e. Laboranalysen

a) Bestimmung der Polyäthylenglykol-Konzentration:

Wir verwendeten zur PEG-Analyse die Methode von Hyden (36) in der Modifikation von Malawer u. Powel (45). Dem Dünndarmsaft wird $BaCl_2$ und $Ba(OH)_2$ zugesetzt, dann mit $ZnSO_4$ eventuell vorhandenes Protein ausgefällt. Das Filtrat wird mit einem $BaCl_2$-Trichloressigsäuregemisch in Gummi arabicum-Lösung ausgeschüttelt, die entstandene Trübung im Photometer bei einer Wellenlänge von 650 nm nach 60 bis 90 Minuten gemessen (Turbidimetrie). Anhand einer in jedem Ansatz neu erstellten Eichkurve kann dann der PEG-Gehalt des Dünndarmsaftes abgelesen werden. Sämtliche Analysen müssen im Doppelansatz erfolgen.

b) Analyse der Folsäure-Konzentration:

In Vorversuchen hatte sich das folgende Verfahren bewährt (38). Der Dünndarmsaft wurde in PPL 4 % (Plasmaproteinlsg., Herst. BRK Wzb.) verdünnt, danach konnte mit dem Radioassay (RIA-Kit von Becton Dickinson, NY) die Folatkonzentration bestimmt werden.

c) Natrium, Kalium und Glukose:

Die genannten Substanzen wurden im Technikon-Autoanalyzer SMA 6/60 bzw. SMA 12/60 analysiert.

d) Bestimmung von Thiaminhydrochlorid (Vitamin B_1):

Zur Dünndarmsaft-Analyse mußten wir die Serum-Bestimmungsverfahren von Myint u. Houser (48) und

Leveille (42) kombinieren und modifizieren. Nach Enteiweißung durch Zusatz eines Salzsäuregemisches (1 T HCl 1 n + 4 T HCl o,1 n) zum Dünndarmsaft und 3o-minütiges Kochen wird mit 2ooo g 3o Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wird mit einem Oxydationsgemisch (1 T $K_3Fe(CN)_6$ 2 % + NaOH 32 %) versetzt, dann die ablaufende Reaktion nach genau 5o Sekunden durch H_2O_2 3 % gestoppt. Der entstandene Thiochrom-Komplex wird in Isobutanol (fluoreszenzfrei) ausgewaschen. Nach Klärung der alkoholischen Phase wird im Zeiss-Fluoreszenz-Photometer die Emission gemessen (Primärfilter 365 nm; Sekundärfilter 435 nm). Anhand eines gleichzeitig bestimmten Standards kann nun die Konzentration des Thiamin im Dünndarmsaft errechnet werden. Als Eichsubstanz wird üblicherweise Chinidinsulfat angewendet.

7. Statistische Verfahren

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Anleitung und Betreuung von Frau Dr. I. Haubitz an der Rechenanlage TR 44o im Rechenzentrum der Universität Würzburg. Folgende Programme kamen zur Anwendung: FBSPA (61), TUSTI, KORTE, KOREG (33), MUREG (37) und MDSP (32). Das Signifikanz-Schwellenniveau wurde vorab auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % festgelegt. Alle Variablen wurden auf Varianzengleichheit und Normalverteilung vorgeprüft. Waren diese Bedingungen erfüllt, kam der "t-Test für unverbundene Stichproben" zur Anwendung, sonst zusätzlich der "u-Test". Im weiteren wurden Korrelationen und Regressionen zwischen verschiedenen vor-

ner festgelegten Variablen geprüft, in geeigneten Fällen letztere anhand der Steigungen der Regressionsgeraden auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen getestet.

IV. Ergebnisse

1. Vorversuch zum Problem der chemischen Stabilität von Thiamin unter Perfusionsbedingungen

Das in-vivo-Milieu der Perfusionsuntersuchung wurde in vitro wie folgt nachgeahmt: Dünndarmsaft wurde an gleicher Stelle wie bei der eigentlichen Perfusion gewonnen (pH 6,9). Wir fügten nun Thiamin in einer Konzentration von 400 µg/l bei. Dann inkubierten wir das Gemisch unter Lichtabschluß im Wasserbad bei 37° C einmal ohne weitere Beigaben, einmal mit Zusatz von 0,75 g/l Glukose, ein zweites Mal von 1,52 g/l Glukose. Damit sollten mögliche Interaktionen von Glukose mit Vatimin B_1 nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden (z.B. Oxydation).

In festgelegten Zeitabschnitten (5 Minuten) entnahmen wir den drei Ansätzen je ein Aliquot zur weiteren Bestimmung, das sofort gekühlt und enteiweißt wurde.

Da Thiamin zur Adsorption an Glasgefäße neigt, führten wir diesen Versuch ausschließlich in Kunststoffbehältern aus (2).

Ergebnisse (s. Abb. 3):

	B_1 o. Glu.	B_1+750mg Glu/l	B_1+1,52 g Glu/l
Konz. 0 Min. (%):	100	80	/
Konz. 5 Min. (%):	97	78	8
Konz. 10 Min. (%):	87	66	8
Konz. 15 Min. (%):	87	69	8
Konz. 20 Min. (%):	87	65	8
Konz. 30 Min. (%):	78	65	8
Konz. 40 Min. (%):	69	52	8

Somit war nachgewiesen, daß Thiamin unter unseren Versuchsbedingungen chemisch nicht ausreichend stabil bleiben würde. Deshalb verzichteten wir auf die weitere Verwendung von Vitamin B_1.

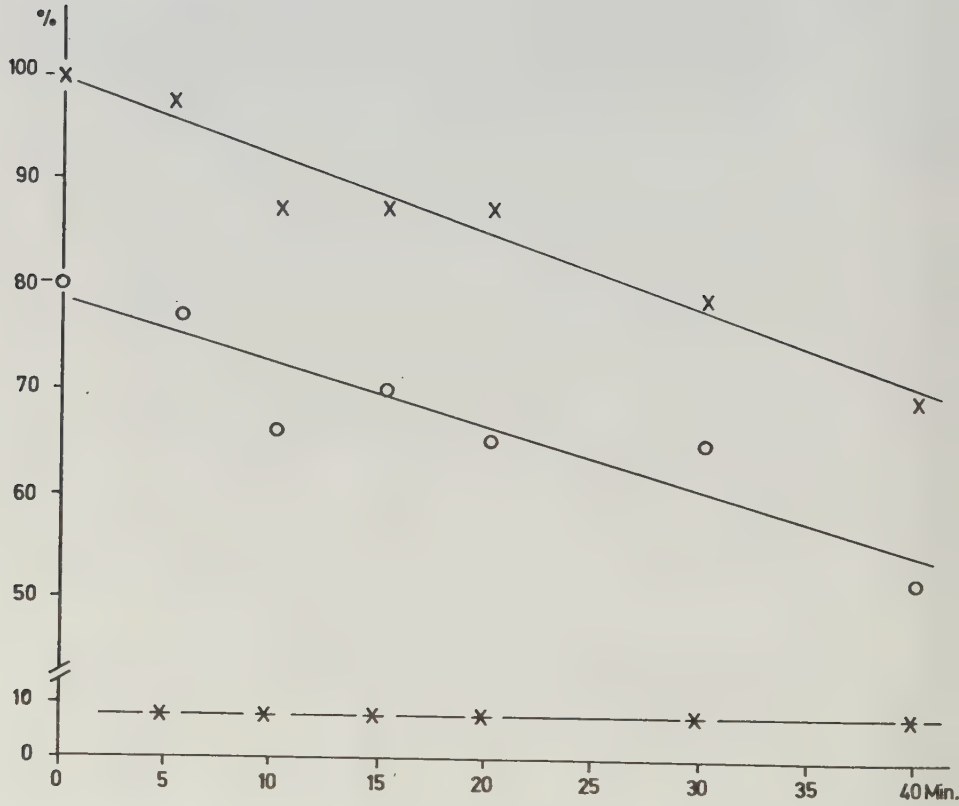

Abb. 3: Abnahme der Vitamin B_1-Konzentration (4oo /ug/l) im Dünndarmsaft (pH 6,9) während Inkubation bei Körpertemperatur ohne Zusatz von Glukose (x), mit o,76 g/l Glukose (o) und mit 1,52 g/l Glukose (*) über einen Zeitraum von 4o Minuten.

2. Resultate der segmentalen Perfusion

Zur besseren Übersicht sind die Ergebnisse der Dünndarmperfusion im Folgenden tabellarisch aufgeführt. Gruppe I beinhaltet die jungen, gesunden Versuchspersonen, Gruppe II die betagten zwischen 6o und 79 Jahren.

Die Einzeldaten aller Versuchspersonen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Die in den folgenden Tabellen und Diagrammen angeführten Mittelwerte geben an, wieviel Prozent einer Substanz auf einer Testsegmentlänge von 3o cm in einer Stunde resorbiert wurden. Dabei entspricht die Menge der Testsubstanz am Anfang der Teststrecke 1oo Prozent.

a) Glukose (Abb. 4)	Gr. I (n = 7)	Gr. II (n = 7)
MW (%)	72,1	68,2
s	15,4	17,4
$s_{\bar{x}}$	5,8	6,6

Der Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen war nicht signifikant.

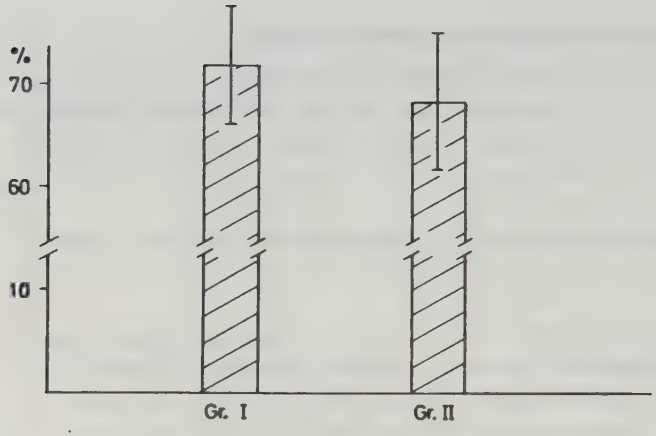

Abb. 4: Vergleich der Resorptionsraten von Glukose in beiden Gruppen (Mittelwerte und $s_{\bar{x}}$)

Tabelle 5: Schlüsseldaten und Einzelresorptionsraten der Versuchspersonen.

Name (Abk.)	Alter (Jahre)	Geschlecht	Kö.ofl. (m^2)	Verh.	Beruf	Glukose (%)	Natrium (%)	Kalium (%)	Wasser (%)	Fols. (%)	pH-Werte prox.	(Mittelw.) distal
R.M.	26	männl.	2,14	ja	Stud.	71,5	5,2	-1,2	5,8	39,9	6,8	7,2
N.S.	26	"	1,85	ja	"	45,8	3,4	-7,7	4,3	42,6	6,0	6,7
Th. S.	24	"	1,87	nein	"	6o,8	7,7	-9,6	7,0	62,7	7,0	7,4
M.G.	27	"	1,99	nein	"	75,6	8,7	9,5	11,o	35,8	6,5	6,7
G.E.	23	"	1,82	nein	"	93,8	2o,0	17,1	2o,3	66,6	7,0	7,1
H.M.	28	"	1,96	ja	"	81,7	13,4	1o.o	14,o	45,8	6,5	6,8
A.H.	24	"	1,94	ja	"	75,5	19,0	4,7	22,2	58,8	6,6	6,9
A.F.	69	"	1,84	ja	Rent.	48,9	9,9	-o,9	8,9	39,9	6,5	6,2
J.D.	60	"	1,82	ja	"	92,5	13,6	14,5	13,6	47,1	6,9	7,0
E.G.	78	weibl.	1,73	verw.	"	47,8	24,6	3o,2	24,o	81,1	--	- +)
E.K.	60	"	1,80	ja	Hausf.	70,8	14,8	13,1	19,2	81,8	5,6	6,4
E.E.	67	männl.	1,81	ja	Rent.	78,7	2o,6	23,0	22,6	16,4	7,2	7,2
P.E.	73	weibl.	1,53	nein	"	57,o	15,6	14,8	18,1	24,7	4,5	6,7
R.O.	79	männl.	1,66	verw.	"	82,o	12,4	8,2	13,o	52,9	7,1	7,3

Anmerkung: Sämtliche Daten sind leicht auf- oder abgerundet, weshalb minimale Differenzen zu den im Ergebnisteil angegebenen Mittelwerten möglich sind.

+): Wegen sehr geringer Asporatmenge war hier eine pH-Messung aus technischen Gründen unmöglich.

b) Natrium (s. Abb. 5):

	Gr. I (n = 7)	Gr. II (n = 7)
MW (%)	11,1	15,9
s	6,5	5,0
$s_{\bar{x}}$	2,5	1,9

Die Differenz zwischen beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant.

c) Kalium (s. Abb. 5):

	Gr. I (n = 7)	Gr. II (n = 7)
MW (%)	3,3	14,7
s	9,9	9,9
$s_{\bar{x}}$	3,7	3,8

Die Differenz der Resorption von Kalium ist zwischen beiden Gruppen signifikant ($p < 0,05$), d.h., daß die betagten Probanden deutlich mehr Kalium resorbieren als die jungen.

d) Wasser (s. Abb. 5):

	Gr. I (n = 7)	Gr. II (n = 7)
MW (%)	12,1	17,1
s	7,1	5,5
$s_{\bar{x}}$	2,7	2,7

Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

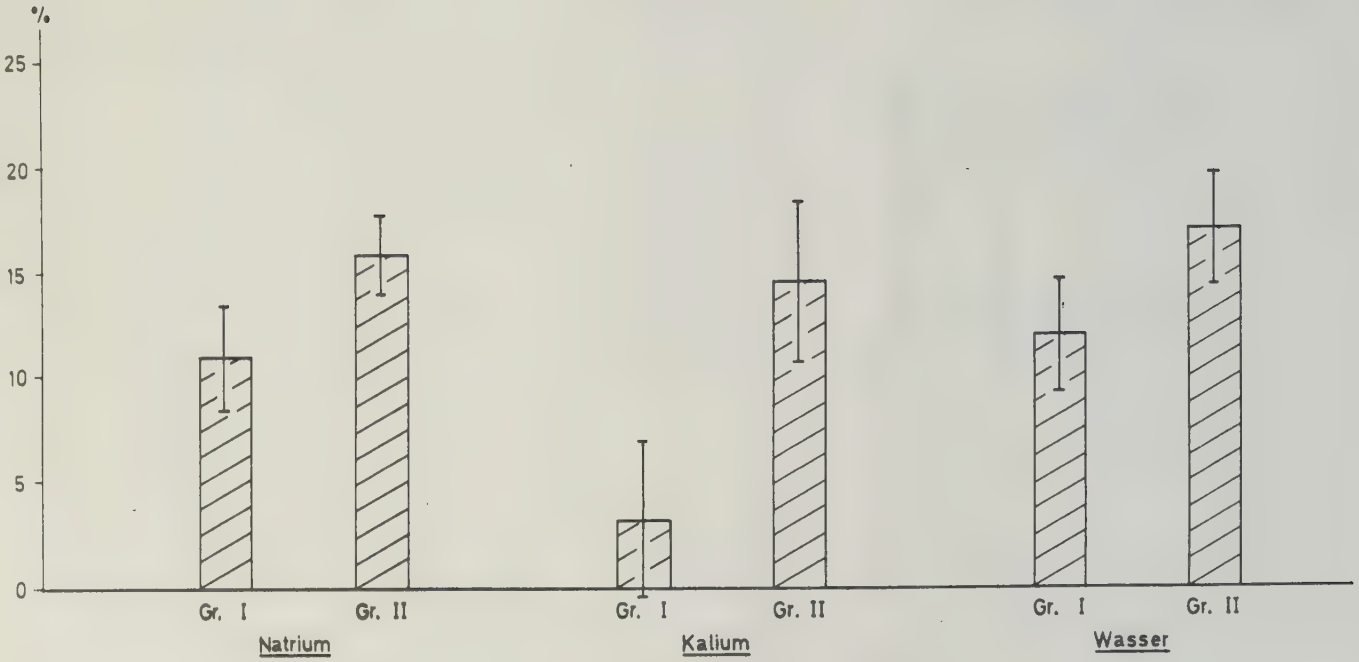

Abb. 5: Vergleich der Nettoresorptionsraten von Natrium, Kalium und Wasser in jeweils beiden Vergleichsgruppen (dargestellt in Prozent, jeweils Mittelwerte $\pm s_{\bar{x}}$).

e) Folsäure (s. Abb. 6):

	Gr. I (n = 7)	Gr. II (n = 7)
MW (%)	50,2	49,1
s	12,1	25,4
$s_{\bar{x}}$	4,6	9,6

Der Unterschied zwischen beiden Altersgruppen ist statistisch nicht signifikant.
Anmerkung: Die Resorptionsraten der Gruppe I sind nicht normal verteilt, weshalb zur Signifikanzprüfung der "u-Test" verwendet werden muß.

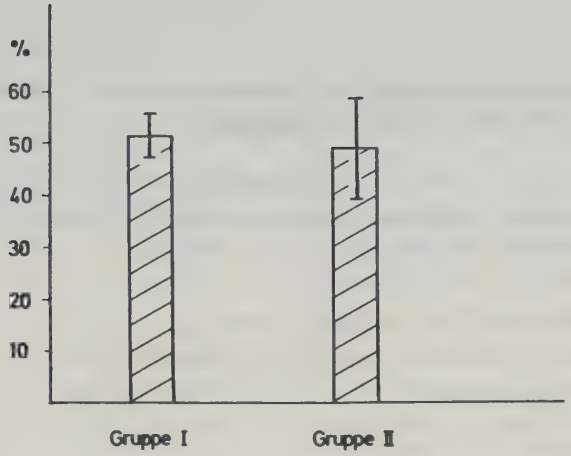

Abb. 6: Die Folsäureresorption in beiden Vergleichsgruppen (in Prozent, Mittelwerte und $s_{\bar{x}}$).

3. Prüfung der Korrelationen der Resorptionsraten der einzelnen Testsubstanzen zueinander

Die folgenden Zahlen geben die Zusammenhänge zwischen der Höhe der Resorptionsraten der verschiedenen Stoffe an. Ausdruck dieser Beziehungen ist der "Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient ("r")".

Die erste Spalte zeigt die Korrelationen, wie sie bei den jungen Versuchspersonen (Gruppe I) errechnet wurden, in Spalte 2 gilt Entsprechendes für die Betagten (Gruppe II). In der dritten Spalte schließlich sind die Korrelationen unter Einbeziehung aller Probanden aus beiden Gruppen verzeichnet.

a) Glukose-Resorption:	Produkt-Moment-Koeffizient ("r")		
korreliert mit Aufnahme	in Gr. I	in Gr. II	insges.
von Natrium	o,792	-o,225	o,231
von Kalium	o,914	-o,o29	o,279
von Wasser	o,76o	-o,127	o,26o

Da die Produkt-Moment-Korrelationskoeffizienten deutliche Unterschiede zwischen jungen und alten Probanden aufzeigten, führten wir eine statistische Signifikanzprüfung anhand der Steigungen der Regressionsgeraden durch. Dabei erwiesen sich die Steigungen der Regressionsgeraden von Glukose mit Natrium in Gruppe I und Gruppe II als signifikant verschieden (s. Abb. 7).

Die Regressionsgeraden von Glukose mit Kalium und Glukose mit Wasser waren nicht signifikant verschieden zwischen beiden Gruppen. Deshalb wurde in diesen Fällen auf graphische Darstellung verzichtet.

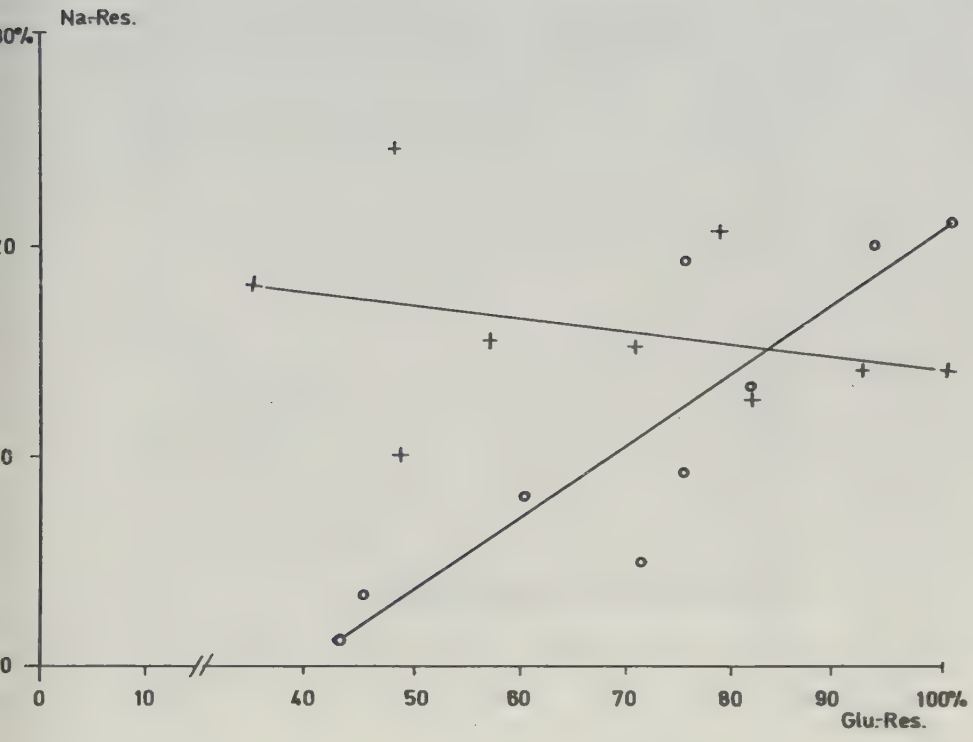

Abb. 7: Darstellung der Regressionsgeraden zwischen den Resorptionsraten von Glukose und Natrium, aufgetrennt nach Versuchsgruppen (Gruppe I = o, Gruppe II = +). Die Steigungen der beiden gruppenspezifischen Regressionsgeraden sind signifikant verschieden.

b) Natrium-Resorption:	Produkt-Moment-Koeffizient ("r")		
korreliert mit Aufnahme in	Gr. I	Gr. II	insges.
von Kalium	0,743	0,988	0,883
von Wasser (s.Abb.8)	0,684	0,957	0,972

Zur Darstellung des Phänomens des "Solvent Drag" (s.u.) wurde die Korrelation von Natriumaufnahme mit Wasserresorption in Abb. 8 dargestellt.

c) Kalium-Resorption:	Produkt-Moment-Koeffizient ("r")		
korreliert mit Aufnahme in	Gr. I	Gr. II	insges.
von Wasser (s. Abb. 9)	0,747	0,930	0,848

4. Die pH-Werte der Sammelfraktionen:

a) Proximales Aspirat:	Gr. I (n = 7)	Gr. II (n = 6)
MW (x̄)	6,6	6,3
s	0,4	1,0
$s_{\bar{x}}$	0,2	0,4

b) Distales Aspirat:		
MW (x̄)	6,9	6,8
s	0,3	0,4
$s_{\bar{x}}$	0,1	0,2

Anmerkung: Wegen der sehr geringen Sekretmenge, die bei einer Versuchsperson nach Abschluß der Analysen verblieb, konnte in diesem Fall der pH-Wert nicht gemessen werden.

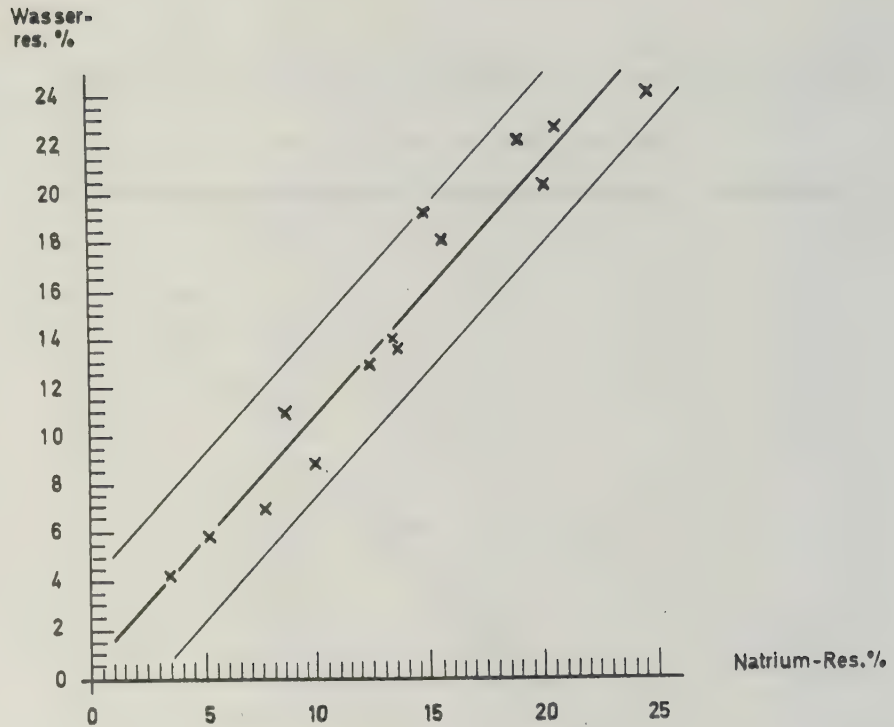

Abb. 8: Korrelation der Natriumresorptionsrate mit der Wasseraufnahmerate, alle Probanden zusammengefaßt (lin. Regressionsgerade $\pm s_{\bar{x}}$).

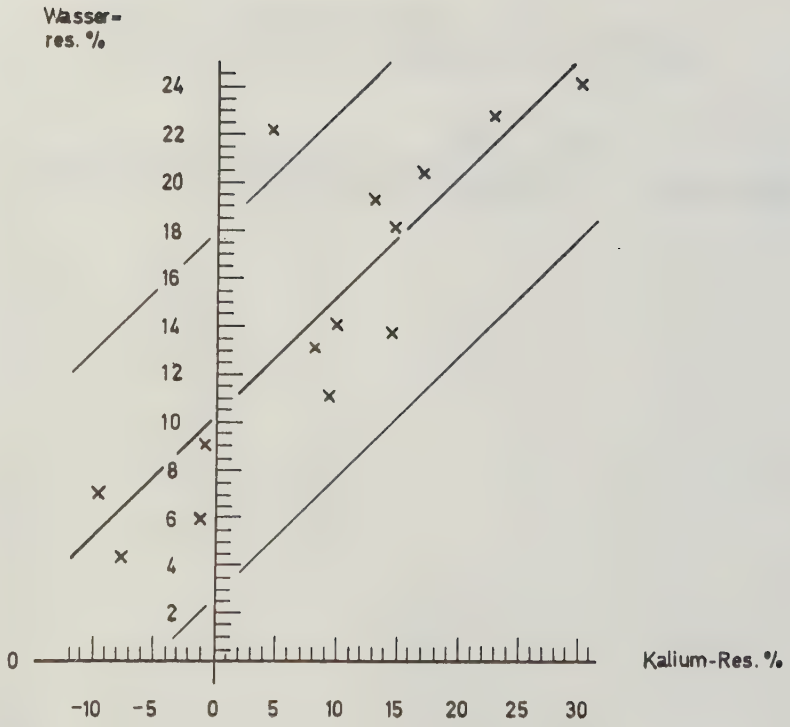

Abb. 9: Korrelation der Kaliumresorptionsrate mit der Wasserresorptionsrate, alle Probanden zusammengefaßt (lin. Regressionsgerade $\pm s_{\bar{x}}$).

5. Vergleich der Körperoberflächen der Probanden

	Gr. I	Gr. II
MW (m^2)	1,94	1,74
s	o,11	o,11
$s_{\bar{x}}$	o,o4	o,o4

Die Mittelwertdifferenz zwischen beiden Vergleichsgruppen ist statistisch hoch signifikant ($p < o,o1$). Die Korrelation zwischen Lebensalter und Körperoberfläche beträgt: $r = - o,73$.

Anmerkung: Die Körperoberfläche ist eine Funktion von Gewicht und Größe. Sie kann mit ausreichender Genauigkeit entsprechenden Nomogrammen entnommen werden (13).

V. Diskussion

1. Bemerkungen zur Methode

Die automatisierte segmentale Dünndarmperfusion ist eine anerkannte Methode zur Klärung wissenschaftlicher Fragestellungen. Der Einsatz für klinische Zwecke bleibt dagegen einigen wenigen Zentren vorbehalten (38). Die wesentliche Ursache dafür dürfte wohl in dem erheblichen Zeitaufwand zu sehen sein, mit dem die Durchführung der Dünndarmperfusion verbunden ist. Umfaßt die Untersuchung am Probanden vom Legen der Sonde bis zum Entfernen derselben im Mittel etwa vier bis fünf Stunden, so muß für die chemischen Analysen und nicht zuletzt für die erforderliche gründliche Reinigung und Desinfektion der Apparatur erheblich mehr Zeit aufgewendet werden. Da die Schleimhauthistologie mit Funktionsänderungen im Dünndarm, die Krankheitswert besitzen (etwa Sprue), gut korreliert, ist die Dünndarmperfusion zur routinemäßigen Abklärung von Malabsorptionszuständen nach Ansicht von Bloch et al. (8) entbehrlich. Es existiert allerdings keine andere Untersuchungstechnik, mit der diskrete Absorptionsunterschiede noch erfaßt werden könnten.

Die Anwendung der Methode erfährt eine Einschränkung durch die Anforderungen, denen Versuchspersonen während der Sondenlage ausgesetzt sind.

Für die Aussagekraft der Methode gelten folgende Grenzen (38):

- Da nur 3o cm des Dünndarmes tatsächlich untersucht werden, bedeuten gefundene Resorptionseinschränkungen noch nicht zwangsläufig, daß dies für den gesamten Dünndarm gilt;

- Bei Wasser und Elektrolyten laufen ständig Bewegungen mukosa- und lumenwärts ab. Ohne Verwendung radioaktiv markierter Substanzen ist die Messung nur für Nettobewegungen möglich. Deshalb sind die Resorptionsresultate von Natrium, Kalium und Wasser als "Nettoresorptionen" zu verstehen. Es ist nicht möglich, das weitere Geschehen nach Aufnahme der Testsubstanz in die Mukosazelle zu erfassen;

- Während der Perfusion bestehen eigentlich unphysiologische Dünndarmmilieu-Bedingungen. Andererseits aber sind dieselben Voraussetzung für isolierte Messungen von Resorptionsraten und deren Standardisierung.

Leider muß zugegeben werden, daß es noch nicht gelungen ist, für die segmentale Dünndarmperfusion Rahmenbedingungen (z.B. Sondenbauweise, Infusionsgeschwindigkeit, Aspiratmenge oder Zusammensetzung der Testlösung) zu standardisieren. Weil außerdem bisher noch kein Autor seine Ergebnisse an größeren Normalkollektiven gewonnen hat, war es bisher noch nicht möglich, für die Resorptionsraten Normalbereiche zu erstellen. In der Literatur angegebene Resorptionsraten sind nur dann vergleichbar, wenn absolut identisch bezüglich der o.a. Rahmenbedingungen vorgegangen wurde.

Validität und Reproduzierbarkeit der Methode sind hinreichend dokumentiert (36). Deshalb kann davon ausgegangen werden, daß so gewonnene Resorptionsraten mit für wissenschaftliche Zwecke ausreichender Beweiskraft versehen sind. Unter Beachtung des eben Ausgeführten stellt die automatisierte segmentale Dünndarmperfusion eine ausgezeichnete Untersuchungstechnik für das Studium von Resorptionsvorgängen im Dünndarm dar.

2. Das Problem der Probandenauswahl

Die wesentliche Voraussetzung für die Anwendung vergleichender statistischer Verfahren ist das Zufallsprinzip bei der Auswahl der Versuchspersonen aus der entsprechenden Grundgesamtheit.

Wenn man prüft, ob in der vorliegenden Arbeit diese Bedingung erfüllt ist, könnte der Eindruck entstehen, als bestehe diese wichtige Grundvoraussetzung hier nicht. Denn zweifellos ist eine gewisse Selektion der Probanden darin zu sehen, daß alle jungen Versuchspersonen Studenten der Würzburger Universität sind und alle Betagten den Weg in unser Versuchsprogramm über eine ärztliche Behandlung in der Medizinischen Poliklinik Würzburg fanden. Die Streuung der Sozialdaten der Probanden (Tab. 5) erlaubt uns aber, trotzdem die Existenz einer zufälligen Auswahl anzunehmen.

Es mußte geprüft werden, inwieweit es sich bei den zu beobachtenden Resorptionsunterschieden wirklich um Alterseinflüsse handelt oder wie groß der Einfluß von Stör-

faktoren ist. Dazu könnte man etwa Körpergröße und -gewicht oder den Grundumsatz zählen. Da die Körperoberfläche einen Faktor darstellt, der sowohl das Gewicht als auch die Größe des Menschen beinhaltet, bot es sich an, beide in ihr zusammenzufassen. Nunmehr prüften wir die Korrelation zwischen der Körperoberfläche und dem Lebensalter ($r = -0{,}73$). Somit war gezeigt, daß die Oberfläche des menschlichen Körpers eine vom Alter abhängige Größe und keinesfalls eine Störgröße darstellt.

Da zwischen Grundumsatz und Lebensalter ebenfalls eine hohe negative Korrelation besteht (13,64), gilt für ihn das eben Gesagte entsprechend.

Weiter könnte gegen die vorliegende Arbeit eingewendet werden, daß wir in Gruppe I nur junge Männger perfundierten, in Gruppe II jedoch auch Frauen höheren Alters mit unserer Methode untersuchten (Begründung s.o.). Zum Ausschluß möglicher geschlechtsbezogener Resorptionsunterschiede wurden alle Testsubstanzen diesbezüglich in Gruppe II geprüft. Dabei waren bei alten Frauen und Männern keinerlei signifikante Aufnahmeverhaltensunterschiede zu entdecken.

3. Über den pH-Wert der gesammelten Dünndarmsaft-Fraktionen

Die Messung des pH-Wertes der Aspirate erschien uns aus zwei Gründen besonders wichtig zu sein:

- Die Stabilität des Thiaminhydrochlorid ist von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig (71,72). Als "kritischer Punkt" wird pH 6,1 angegeben. Im alkalischeren Medium kann Vitamin B_1 bereits durch leichtes Erwärmen irreversibel zerstört werden.

  Thomson (71) prüfte im Verlauf seiner Resorptions-Exkretionsstudie auch den pH-Wert des Dünndarmsaftes seiner Probanden. Dieser fand sich in keinem Fall oberhalb (alkalischer) des genannten Punktes. So konnte er dann auch nachweisen, daß Thiamin ohne größere Zerstörung aufgenommen wird. Messungen an unseren Dünndarmsaftproben erbrachten jedoch alkalischere pH-Werte als die oben genannte Studie sie angibt. Dies entspricht auch den Angaben in der Literatur für diesen Dünndarmbereich (13). So mußte von vorneherein mit einer teilweisen Zerstörung des Thiamin im Dünndarm gerechnet werden.

- Die intestinale Aufnahme von Glukose (28) und von Folsäure (6) werden ebenfalls vom pH-Wert im Dünndarmmilieu beeinflußt. Deshalb konnten wir nur eine gewisse pH-Bandbreite in Kauf nehmen.

4. Die Stabilität des Thiaminhydrochlorid im Dünndarmsaft

Ursprünglich hatten wir vorgesehen, Vitamin B_1 in einem Ansatz mit den anderen Testsubstanzen zu perfundieren. Dahingehend waren wir durch Thomson (71) beeinflußt, der nachweisen konnte, daß oral verabreichtes Thiamin, welches radioaktiv markiert war, im Urin zu über 90 % in

unveränderter Form ausgeschieden wird, mithin also keine wesentliche Veränderung des Stoffes im Körper stattfindet. Seine sämtlichen Dünndarmsaftaspirate waren saurer als pH 6,1.

Im allgemeinen liegen die pH-Werte des Saftes im uns interessierenden oberen Jejunumabschnitt jedoch im Bereich zwischen pH 5 und pH 7(13). In diesem alkalischeren Bereich liegt Thiamin als "Thiol" vor, d.h. der Thiazolring ist gespalten, und die Substanz kann durch milde chemische Behandlung mit Oxydantien, z.B. Glukose, oder durch Erwärmen - wir heben die Temperatur der Perfusionslösung auf etwa 40° C an - irreversibel zerstört werden (72).

Die aus diesem Sachverhalt entstandenen Zweifel konnten nur durch einen eigenen Vorversuch beseitigt werden. Die gewonnenen Resultate zeigen deutlich, daß eine zeitabhängige Zerstörung des Vitamin B_1 im alkalischen Dünndarmsaftmedium stattfindet. Dieser Vorgang wird in Gegenwart von Glukose verstärkt. Aus diesem Grund verzichteten wir auf die Verwendung von Thiamin in unserem Testansatz. Es konnte auch kein Einzelansatz (d.h. ohne andere Stoffe in der gleichen Lösung) sinnvoll sein, weil Glukose auf der Jejunumschleimhaut immer in minimalen Mengen ("Mikroklima") vorhanden ist (75) und außerdem eine unphysiologische Ansäuerung des Dünndarmmilieus bis in den Bereich unter pH 6,1 erforderlich gewesen wäre. Damit wären aber keine "Normalbedingungen" mehr gegeben gewesen.

Morrison et al. (46) fanden bei Steigerung der oralen Dosis von Thiamin einen Abfall des Prozentsatzes des ge-

gebenen Vitamin B_1, der in den Körperausscheidungen wiedergefunden wurde.

Friedeman u. Mitarb. (25) verabreichten ebenfalls oral Thiamin. Sie fanden bei wechselnden oralen Dosen von 7 - 4o mg/Tag eine maximale Zerstörung von 4 mg, welche im Darm und sonstigen Geweben stattfinde.

Beide Arbeiten stimmen mit unserem Resultat insofern überein, daß sie genauso wie wir von einer partiellen Zersetzung des Vitamin B_1 ausgehen. Diese ist im übrigen anhand der Chemie des Thiamins, wie sie Vuilleumier et al. (72) angeben, schon theoretisch abzuleiten.

Es ist nicht zu klären, weshalb Thomson (71) im Dünndarm eine höhere Azidität findet als wir (und deshalb keine Zerstörung des Vitamin B_1 im Intestinalbereich entdecken konnte). Vermutlich ist dafür aber die Sondenplazierung verantwortlich. Wahrscheinlich lag unsere Perfusionssonde deutlich distaler im Dünndarm als der Aspirationsschlauch von Thomson, weil eine Azidität wie die von ihm angegebene nach dem bekannten "pH-Profil" des Darmmilieus (13) auf eine Gewinnung des Darmsaftes im obersten Dünndarmabschnitt, also relativ nahe am Magen, hindeutet.

Allgemeiner ausgedrückt besagt unser Ergebnis, daß umso weniger Thiamin resorbiert werden kann, je alkalischer das Dünndarmsaftmedium ist, weil das Vitamin B_1 im Bereich oberhalb des pH 6,1 bereits durch Erwärmen auf Körpertemperatur irreversibel zerstört werden kann.

5. Bemerkungen zur Glukose-Resorption

Glukose wird durch "aktiven Transport" in Anwesenheit von Natrium aus dem Dünndarmlumen resorbiert. Die Aufnahme erfolgt also auch gegen einen Konzentrationsgradienten. Die allgemein akzeptierten Hypothesen von Fordtran (21), Crane (17, 18) sowie von Schultz u. Curran (68) gehen von einem Carriermolekül mit zwei Bindungsstellen aus, deren eine für Glukose bestimmt ist, die andere für Natrium. Das Transportmolekül mit den besetzten Bindungsstellen wandert entlang des Natrium-Gradienten aus dem Darmlumen in die Mukosazelle und nimmt so auch die Glukose mit. Wenn das Natriummolekül dann innerhalb der Zelle seine Bindungsstelle verlassen hat, sinkt die Affinität des Carriers zu Glukose ab, diese wird freigesetzt und folgt dem Zucker-Konzentrationsgefälle aus der Zelle in die Blutbahn. Für den aktiven Transport ist ein Natrium-Gradient erforderlich, der durch eine Na-K-ATPase-Pumpe aufrechterhalten wird. Der Ort der maximalen Resorption ist das Jejunum. Nach Fordtran et al. (22, 23, 52) werden weitere Elektrolyte und Wasser nach dem o.a. Glukose-Transport osmotisch "mitgerissen", wofür er den Ausdruck "Solvent Drag" prägt. Soergel et al. (70) postulieren die Existenz von Poren in der Dünndarmmukosa, durch welche die Resorptionsvorgänge stattfinden.

Unsere Resorptionsraten liegen in Gruppe I nur wenig (um 5,6 %), in Gruppe II schon deutlicher (um 9,5 %) unter den Zahlen, die Koch (38) mit identischer Vorgehensweise bei 16 Probanden mit normalem Alkoholkonsum fand (d.h. 0-30 g/die). Bei seinen Probanden handelt es

sich um 3o - 5ojährige Männer (MW ca. 42 Jahre), um eine Altersgruppe also, die mit den beiden von uns studierten keine Überschneidungen aufweist.

Der Unterschied zwischen unseren eigenen Vergleichsgruppen war nicht signifikant. Unter den uns vorliegenden Arbeiten fanden sich dazu keinerlei Hinweise.

Die intestinale Resorption von Glukose wird durch Zusammensetzung und Menge des Flusses von Gallensäuren verändert (39, 43). Störungen wie diese können mit der Technik der segmentalen Perfusion nicht ausgeschaltet werden. Eventuell erklären solche Einflußmöglichkeiten auf die Resorptionsrate von Glukose sowohl den Unterschied zwischen den Probanden von Koch und unseren eigenen Versuchspersonen, als auch die Differenz zwischen unseren beiden Altersgruppen.

Weil nach Cook (15) die Exkretion von D-Xylose im D-Xylose-Test signifikant mit der Resorption von Glukose korreliert, steht unser Ergebnis im Gegensatz zu sehr vielen Studien, die mit diesem Verfahren Altersunterschiede feststellten (z.B. 19, 31). Hierzu fanden sich in der uns vorliegenden Literatur keine Hinweise. Eine Erklärung für diesen Gegensatz können wir nicht geben.

Wie nach den obenstehenden physiologischen Vorbemerkungen zu erwarten war, korrelierte die Glukoseaufnahme der jungen Probanden hoch mit den Resorptionsraten von Natrium, Kalium und Wasser. Überraschenderweise fanden sich derartige Korrelationen nicht bei den betagten Versuchspersonen. Ebensowenig sind solche Beziehungen bei rechnerischer Zusammenfassung aller Probanden zu

entdecken. Eine Erklärung könnte die Arbeit von Pénzes (58) geben, wonach bei alten Ratten die Affinität des Glukose-Carriers für diesen Stoff sinkt.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse scheint es unserer Ansicht nach nötig zu sein, die gängigen Vorstellungen über den Ablauf der Glukoseresorption aus dem Jejunum im Hinblick auf mögliche Alterseinflüsse zu überprüfen.

6. Die Resorption von Elektrolyten und Wasser

a) Natrium und Wasser:

Wie oben ausführlich dargestellt, verläuft die intestinale Natriumaufnahme in Gegenwart von Glukose oder auch einer anderen Monohexose (21, 69). Führt man von außen Zucker zu, so bewirkt das keine Änderung der Resorption, weil bereits minimale Mengen von Monohexose für den Transportvorgang ausreichen (75). Nur aus diesem Grund konnten wir, ohne Interaktionen befürchten zu müssen, Natrium und Glukose in einem gemeinsamen Ansatz perfundieren.

Unsere Natrium- und Wassernettoresorptionsraten stimmen mit den von Koch angegebenen (38) überein. Die höhere Aufnahmerate der Betagten erwies sich als statistisch nicht signifikant.

b) Kalium:

Kalium folgt bei intestinalen Transportvorgängen weniger dem Konzentrationsgradienten als vielmehr dem elek-

trischen Feld ("elektrochemischer Gradient"). Aus diesem Grund kann es selbst gegen einen Konzentrationsgradienten transportiert werden (21).

Wir errechneten für unsere betagten Versuchspersonen eine signifikant höhere Kaliumaufnahme als für unsere jungen. In den uns vorliegenden Arbeiten finden sich keine vergleichbaren Ergebnisse.

Es muß in diesem Zusammenhang darauf hingewiesen werden, daß die Resorptionsraten von Elektrolyten und Wasser eine Summe von Aufnahme und Abgabe der Substanz darstellen und deshalb besser als "Nettoresorptionsraten" zu bezeichnen sind. Mit der angewandten Methode ist nicht zu klären, ob tatsächlich von den alten Probanden mehr Kalium resorbiert wurde als von den jungen oder ob es sich nicht vielmehr um den Ausdruck einer im Alter verminderten Sekretionsleistung des untersuchten Jejunalabschnittes handelt. Prinzipiell wäre hier auch als Ursache der veränderten Aufnahme die Einnahme von bestimmten Medikamenten in Erwägung zu ziehen (z.B. Laxantienabusus, Digitalispräparate). Diese Störmöglichkeit hatten wir aber von vorneherein anamnestisch ausgeschlossen (s. Tab. 1 und Tab. 2).

c) Korrelationen zwischen Elektrolyt- und Wasseraufnahme:

Die Nettoresorptionsraten von Natrium, Kalium und Wasser zeigten in beiden Vergleichsgruppen hohe Korrelationen untereinander. Die Beziehung zwischen dem intestinalen Transport von Natrium und Wasser wird mehrfach berichtet (21, 7o). Sie paßt ebenso wie die Korrelationen von

Kalium mit Natrium und Kalium mit Wasser in das Konzept vom "Solvent Drag" (22), das oben erläutert wurde.

7. Die Folsäure-Resorption

Folsäure liegt in der normalen Nahrung im wesentlichen als Polyglutamat vor (38). Die Assimilation erfolgt durch Spaltung zu Monoglutamaten und Aufnahme in dieser Form (4, 5, 12). Diese hängt vom pH-Wert des Dünndarmmilieus ab (6). Der Ort der maximalen Aufnahme ist das obere Jejunum (38). Das aufgenommene Folat wird methyliert und an Makromoleküle, vor allem Betaglobuline, gebunden abtransportiert (62). Die Konzentration dieser Transportproteine kann durch Hormone (z.B. Östrogene) und Medikamente (etwa Antiepileptika) beeinflußt werden. Glukose verstärkt die Aufnahme von Folsäure (26).

Der Unterschied in den Folsäureresorptionsraten der Probanden beider Vergleichsgruppen war minimal und nicht signifikant. Für uns war lediglich auffallend, daß die Einzelraten der Versuchspersonen der Gruppe II wesentlich mehr um den Mittelwert streuten als die der Probanden in Gruppe I. Das belegt die allgemeine Beobachtung (63), daß Meßwerte bei alten Menschen deutlich mehr "streuen" als bei jungen.

Rosenberg (65) sieht den Assimilationsschritt, der die Resorptionsgeschwindigkeit beeinflußt, in der eigentlichen Aufnahme, nicht jedoch in der Digestion. Andererseits bewirkt nach einer Arbeit von Baker (3) gerade die

im Alter eingeschränkte Digestierfähigkeit für Folatpolyglutamate eine Einschränkung der intestinalen Aufnahme dieses Stoffes, wogegen er keine Unterschiede zwischen jungen und alten Probanden bei der Aufnahme von Folsäuremonoglutamaten fand. Letzteres wird durch unser Ergebnis bestätigt, da auch wir Monoglutamate als Testsubstanz verwendeten. Uns liegen keine Arbeiten vor, die mit der segmentalen Dünndarmperfusion unter Verwendung der Folsäure in den beiden o.a. Formen befaßt sind.

VI. Zusammenfassung

1. Jeweils sieben Probanden zwischen 23 und 28 Jahren sowie zwischen 60 und 79 Jahren wurden mit der automatisierten segmentalen Dünndarmperfusion untersucht. Als Testsubstanzen wurden Natrium, Kalium, Wasser, Glukose und Folsäure verwendet.

2. Thiamin (Vitamin B_1) erwies sich während Inkubation im alkalischen Dünndarmsaft bei 37° C als chemisch nicht stabil. Zusatz von Glukose beschleunigt in Dosisabhängigkeit die irreversible Zerstörung. Deshalb mußte auf die Verwendung von Thiamin als Testsubstanz für die Perfusion verzichtet werden.

3. Kalium wurde von den betagten Versuchspersonen in signifikant höherem Ausmaß resorbiert als von den jungen. Bei den anderen Stoffen bestanden keine statistisch validen Unterschiede.

4. Es konnten hohe Korrelationen zwischen den Resorptionsraten von Glukose und denen von Natrium, Kalium und Wasser für unsere jungen Probanden errechnet werden, wie aufgrund der gängigen Theorien über den Mechanismus des Glukosetransportes zu erwarten war. Entsprechendes konnte für die Betagten nicht nachgewiesen werden.

5. Natrium, Kalium und Wasser zeigen in ihrem Aufnahmeverhalten untereinander hohe Korrelationen.

6. Folsäuremonoglutamat wird ohne Altersunterschied resorbiert.

VII. Literaturverzeichnis

1. Alevizaki, C.C.; Ikkos, D.G.; Singelakis, P.:
Progressive Decrease of True Intestinal Calcium Absorption with Age in Normal Man.
J. Nucl. Med. 14 (1973) 76o - 762

2. Ammon, Dirscherl (Hrsg.):
Thiamin: Eigenschaften und Beständigkeit.
Fermente, Hormone, Vitamine Bd. III/1, Verlag Georg Thieme Stuttgart 1974, 573 ff.

3. Baker, H.; Jaslow, S.P.; Frank, O.:
Severe Impairment of Dietary Folate Utilization in the Elderly.
J. Am. Ger. Soc. 26 (1978) 218 - 221.

4. Baugh, C.M.; Krumdiek, C.L.; Baker, H.J.; Butterworth, C.E. jr.:
Studies on the absorption and metabolism of folic acid.
I. Folate absorption in the dog after exposure of isolated intestinal segments to synthetic pteroy-polyglutamates of various chain lenghts.
J. clin. Invest. 5o (1971) 2oo9 - 2o21.

5. Baugh, C.M.; Krumdiek, C.L.; Baker, H.J.; Butterworth, C.E. jr.:
Absorption of Folic acid poly-y-glutamates in dogs.
J. Nutr. 1o5 (1975) 8o - 89.

6. Benn, A.; Swan, C.H.J.; Cooke, W.T.; Blair, J.A.; Matty, A.J.; Smyth, M.E.:
Effects of intraluminal pH on the absorption of pteroylmonoglutamic acids.
Brit. Med. J. (1971) 148 - 15o.

7. Berman, Ph. M.; Kirsner, J.B.:
The aging gut. I. Diseases of the esophagus, small intestine and appendix.
Geriatrics 27 (1972) 84 - 9o.

8. Bloch, R.; Menge, H.; Lingelbach, B.; Lorenz-Mayer, H.; Haberich, F.J.; Riecken, E.-O.:
The relationship between structure and function of small intestine in patients with a sprue syndrome and in healthy controls.
Klin. Wschr. 51 (1973) 1151 - 1158.

9. Bloch, R.; Menge, H.; Lorenz-Mayer, H.; Riecken, E.-O.:
Automatisierte segmentale Dünndarmperfusion. Eine Methode zur Messung der intestinalen Resorption.
Klin. Wschr. 49 (1971) 1218 - 1222.

1o. Brandlmaier, P.:
Multimorbidität unter älteren Menschen einer Allgemeinpraxis.
Z. Allgemeinmed. 52 (1976) 1269.

11. Bürger, M.:
Altern und Krankheit als Problem der Biomorphose.
4. Aufl. Edition Leipzig, Leipzig 196o.

12. Butterworth, C.E.jjr.; Baugh, C.M.; Krumdiek, C.L.:
A study of folate absorption and metabolism in man utilizing carbon 14 - labelled polyglutamates synthetized by the solidphase-method.
J. clin. Invest. 48 (1969) 1131 - 1142.

13. Ciba-Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen Geigy: Teilband Körperflüssigkeiten.
8. Auflage Basel 1977.

14. Cook, G.C.: Inhibition of amino-acid absorption
Inhibition of amino-acid absorption by monosacchyrides in man.
East Afr. Med. J. 47 (197o) 664 - 666.

15. Cook, G.C.:
Rates and mechanisms of glucose, galactose, and xylose absorption in man in vivo.
Scand. J. Gastroenterol. 12 (1977) 733 - 737.

16. Cooper, H.; Levitan, R.; Fordtran, J.S.; Ingelfinger, F.J.:
A method for studying absorption of water and solute from the human small intestine.
Gastroenterology 5o (1966) 1 - 7.

17. Crane, R.K.:
Sodium-dependent transport in the intestine and other tissue.
Fed. Proc. 24 (1965) 1ooo - 1oo5.

18. Crane, R.K.:
Intestinal absorption of glucose.
Biomembranes 4A (1974) 541 - 553.

19. Dietze, F.; Laue, R.; Schulz, H.J.:
Digestion und Resorption im Alter.
Z. Alternsforsch. 33/1 (1978) 65 - 78.

2o. Fordtran, J.S.; Levitan, R.; Bikerman, V.; Burrows, B.A.; Ingelfinger, F.J.:
The kinetics of water absorption in the human intestine.
Trans. Ass. Am. Phys. 74 (1961) 195 - 2o5.

21. Fordtran, J.S.; Dietschy, J.M.:
Progress in gastroenterology: Water and electrolyte movement in the intestine.
Gastroenterology 5o (1966) 263 - 285.

22. Fordtran, J.S.; Rector, F.C.; Carter, N.W.:
The mechanisms of sodium absorption in the human small intestine.
J. clin. Invest. 47 (1968) 884 - 89o.

24. Fordtran, J.S.:
Stimulation of active and passive absorption by sugars in the human jejunum.
J. clin. invest. 53 (1975) 726 - 737.

25. Franke, H.; Hippius, H.:
Geriatrie - Psychiatrie
Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1979.

26. Friedeman, Th. E.; Kmieciak, Th. C.; Keegan, P.K.; Snert, B.B.:
The absorption, Destruction, and excretion of orally administered Thiamin by human subjects.
Gastroenterology 11 (1948) 100 - 114.

27. Gerson, C.D.; Cohen, N.; Hepner, G.W.; Brown, N.; Herbert, V.; Janowitz, H.D.:
Folic acid absorption in man: Enhancing effect of glucose.
Gastroenterology 61 (1971) 224 - 227.

28. Gotterje, H.; Undeutsch, K.:
Supplementierung der Kost mangelernährter Alterspatienten mit essentiellen Aminosäuren.
Z. Alternsforsch. 33/2 (1978) 155 - 160.

29. Goldenberg, J.; Cummins, A.J.:
The effect of the pH on the absorption rate of glucose in the small intestine of human.
Gastroenterology 45 (1963) 189 - 195.

30. Goldenberg, J.; Cummins, A.J.:
The effect of rate of influx and concentration on the absorption rate of glucose by the human small intestine.
South. Med. J. 64 (1971) 559 - 564.

3o. Gsell, O.; Merian, P.:
Krankheiten der über 7o-Jährigen.
Huber, Bern und Stuttgart 1964.

31. Guth, P.H.: Physiologic
Physiologic Alterations in Small Bowel Function with Age. The Absorption of D-Xylose.
Am. J. Dig. Dis. 13 (1968) 565 - 571.

32. Haubitz, I.:
MDSP: Programmsystem zur Verarbeitung und statistischen Auswertung von medizinischen Daten.
Universitäts-Rechenzentrum Würzburg.

33. Hays, W.L.:
Statistics for the behavioral sciences.
New York 1973.

34. Henning, N.:
Gastrointestinaltrakt.
Geriatrie in der Praxis, Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1975, 82 - 87.

35. Hurdle, A.D.F.; Williams, T.C.P.:
Folic acid deficiency in elderly patients admitted to hospital.
Brit. Med. J. 2 (1966) 2o2 - 2o5.

36. Hyden, S.:
A turbidimetric method for the determination of higher polyethylene glycols in biologic materials.
Kungl. Landbrukshögskolans Annaler 22 (1955) 139 - 145.

37. Kerlinger, F.N.; Pedhazar, E.J.:
Multiple Regression in behavioral research.
New York 1973.

39. Keil, W.M.:
Störungen der absorptiven Funktion des Jejunums bei Personen mit regelmäßigem Alkoholkonsum. Beziehungen zum Ernährungsstatus unter besonderer Berücksichtigung von Vitamin B_{12} und Folsäure.
Habilitationsschrift, Würzburg 1980.

40. Kreek, B.; Phillips, S.F.:
Effect of free and conjugated bile acids on net water, electrolyte, and glucose movement in the perfused human ileum.
J. Lab. Clin. Med. 83 (1974) 947 - 956.

40. Kranz, D.; Laue, R.; Dietze, F.; Fuhrmann, I.:
Erste Ergebnisse über Untersuchungen zur Proliferationskinetik der Enterozyten.
Z. Alternsforsch. 33/6 (1978) 467 - 471.

41. Laue, R.; Dietze, F.:
Systemtheoretische Untersuchungen der Ursachen alternsabhängiger Veränderungen der enteralen Resorption.
Z. Alternsforsch. 26/4 (1973) 357 - 374.

42. Leveille, G.A.:
Modified thiochrome procedure for the determination of urinary thiamin.
Am. J. Clin. Nutr. 25 (1972) 273 - 274.

43. MacGregor, I.L.; Wiley, Z.D.; Sleisenger, M.H.:
The role of bile acids in determining ileal flow rates in normal subjects and following ileostomy.
Digestion 18 (1978) 192 - 200.

44. MacLennan, W.J.:
Xylose Absorption and serum carotene levels in the Elderly.
Geront. clin. 15 (1973) 370 - 378.

45. Malawer, S.J.M.; Powel, D.W.:
An improved turbidimetric analysis of polyetnylene glycol using an emulsifier.
Gastroenterology 53 (1967) 25o - 256.

46. Morrison, A.B.; Campbell, J.A.:
Vitamin absorption studies. I. Factors influencing the Excretion of oral test doses of thiamin and riboflavin by human subjects.
J. Nutr. 72 (196o) 435 - 44o.

47. Munasinghe, D.R.; Pritchard, J.G.:
The relationship between mean corpuscular volume, Serum B_{12} and serum folate status in aged persons admitted to a geriatric unit.
Brit. J. clin. Pract. 32 (1978) 16 - 18.

48. Myint, Th.; Houser, H.B.:
The determination of thiamine in small amounts of whole blood and serum by a simplified thiochrome method.
Clin. Chem. 11 (1965) 617 - 623.

49. Noltenius, H.; Haake, A.; Gliersch, H.; Buchholz, M.; Raydth, H.J.:
Pathologisch-anatomische Diagnosen bei 7o - 1o2jährigen Verstorbenen.
Med. Kli. 71 (1976) 2163 - 2169.

5o. Noltenius, H.; Giersch, H.; Haake, A.:
Pathologisch-Anatomische Untersuchungen zur Polypathie im Alter.
Med. Kli. 71 (1976) 217o - 2176.

51. Nordin, B.E.C.; Wilkinson, R.; Marshall, D.H.; Gallagher, J.C.; Williams, A.; Peacock, M.:
Calcium absorption in the elderly.
Calcif. tissue Res. 21 Suppl. (1976) 442 - 451.

52. Norman, D.A.; Morawski, S.G.; Fordtran, J.S.:
Influence of glucose, fructose, and water movement on calcium absorption in the jejunum.
Gastroenterology 78 (1980) 22 - 25.

53. Pelz, K.S.; Gottfried, S.P.; Soos, E.:
Intestinal absorption studies in the aged.
Geriatrics 23 (1968) 149 - 153.

54. Pénzes, L.; Simon, G.; Winter, M.:
Intestinal absorption and utilization of Radiomethionin in old age.
Exp. Geront. 3 (1968) 257 - 263.

55. Pénzes, L.:
Intestinal absorption of aromatic amino acids in senescene.
Rev. Roum. Med. Int. 9 (1972) 187 - 190.

56. Pénzes, L.:
Die Amonosäureresorption im Alter.
Z. Alternsforsch. 26/4 (1973) 391 - 395.

57. Pénzes, L.:
Intestinal absorption of glycine, L-alanine and L-leucine in the old rat.
Exp. Geront. 9 (1974) 245 - 252.

58. Pénzes, L.; Boross, M.:
Untersuchungen der Glukoseresorption aus dem Dünndarm bei Ratten verschiedenen Alters.
Aktuelle Gerontologie 8 (1978) 101 - 107.

59. Pusch, H.-J.; Mössner, J.; Schramm, A.; Fuchs, P.; Koch, W.:
Gibt es eine altersbedingte Änderung der exkretorischen Pankreasfunktion?
Vortrag, gehalten auf dem 13. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie, Berlin 1980.

60. Rafsky, H.A.; Newman, B.:
Vitamin B_1-Excretion in the Aged.
Gastroenterology 1 (1943) 737 - 742.

61. Rausche, A.:
FSBSPA. Ein Dateiorientiertes Programmsystem zur Multivariaten Datenanalyse.
Universitäts-Rechenzentrum Würzburg, 1979.

62. Retief, F.P.; Heyns, A. du P.; Oosthuizen, M.; van Reenen, O.R.:
Aspects of Radiofolate Absorption, Metabolism and Plasma Binding.
South Africa Med. J. 50 (1976) 212 - 216.

63. Ries, W.:
Physiologie des Alterns.
Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/4, Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1972, 150 ff.

64. Rosenberg, I.R.; Friedland, N.; Janowitz, H.D.; Dreiling, D.A.:
The effect of age and sex upon human pancreatic secretion of fluid and bicarbonate.
Gastroenterology 50 (1966) 191 - 194.

65. Rosenberg, I.H.:
Absorption and malabsorption of folates.
Clin. Haematol. 5 (1976) 589 - 618.

66. Sack, H.:
Die Kalziumresorption im höheren Lebensalter.
Z. Alternsforsch. 25/1 (1971) 1 - 6.

67. Schedl, H.P.; Clifton, J.A.:
Kinetics of intestinal absorption in man: Normal subjects and patients with sprue.
J. Clin. Invest. 40 (1961) 1079 - 1086.

69. Schultz, S.G.; Curran, P.F.:
Coupled transport of sodium and organic solutes.
Physiol. Rev. 50 (1970) 637 - 718.

70. Sladen, G.E.; Dawson, A.M.:
Interrelationship between the absorption of glucose, sodium, and water by the human jejunum.
Clin. Sci. 36 (1969) 119 - 132.

70. Soergel, K.H.; Whalen, G.E.; Harris, J.A.:
Passive movement of water and sodium across the human small intestinal mucosa.
J. Appl. Physiol. 24 (1968) 40 - 48.

71. Thomson, A.D.:
The absorption of radioactive sulphur - labelled thiamine hydrochloride in controll subjects and patients with intestinal malabsorption.
Clin. Sci. 31 (1966) 167 - 175.

72. Vuilleumier, J.P.; Probst, H.P.; Brubacher G.:
Vitamine, Provitamine und Carotinoide: 4. Die Vitamin B_1-Gruppe.
Handbuch der Lebensmittelchemie, Bd. II/2, Springer-Verlag Berlin - Heidelberg- New York 1967, 715 - 726.

73. Webster, S.G.P.; Wilkinson, E.M.; Gowland, E.:
A comparison of fat absorption in young and old subjects.
Age ageing 6 (1977) 113 - 117.

74. Weiner, R.; Matkowitz, R.; Laue, R.; Hartig, W.:
Enterale Resorption im höheren Lebensalter.
Z. Alternsforsch. 33/6 (1978) 473 - 477.

75. Whalen, G.E.; Harris, J.A.; Geenen, J.E.; Soergel, K.H.:
Sodium and water absorption from the human small intestine. The accuracy of the perfusion method.
Gastroenterology 51 (1966) 975 - 984.

Lebenslauf

Ich wurde am 19. Februar 1953 in Neuburg an der Donau geboren. Dort besuchte ich die evangelische Volksschule und dann das Humanistische Descartes-Gymnasium, wo ich 1972 die Reifeprüfung ablegte. Im Anschluß daran leistete ich bis November 1973 in einem Neuburger Krankenhaus Zivildienst.

Von 1973 bis 1975 studierte ich an der Universität München Chemie. Diese Zeit wurde später als ein Studienjahr auf das Medizinstudium angerechnet. Anschliessend arbeitete ich für längere Zeit im o.a. Krankenhaus als Pfleger.

Im Sommersemester 1976 begann ich das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes in Homburg/Saar. Die Ärztliche Vorprüfung bestand ich im März 1977 an der Universität Marburg. Anschließend wechselte ich an die Universität Würzburg, wo ich im März 1978 den ersten, im März 1980 den zweiten und schließlich nach Ableistung des Praktischen Jahres im April 1981 den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung ablegte.

Ich bin seit Oktober 1977 verheiratet. Meine beiden Töchter kamen im Juli 1979 und im Februar 1981 zur Welt.

Reinhard Hemminger

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Hans Franke, Direktor der Medizinischen Poliklinik der Universität Würzburg, danke ich für die Erlaubnis, einen Arbeitsplatz in seiner Klinik benutzen zu dürfen.

Herrn Professor Dr. med. H.-J. Pusch danke ich für die Überlassung des Themas und die intensive Betreuung bei der Erstellung der Arbeit.

Herrn Dr. med. habil. W.H. Koch danke ich für die ständige Förderung und Betreuung, ohne die die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Frau Dr. I. Haubitz danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.

Herrn Dr. med. R. Hesse danke ich stellvertretend für die Angestellten des Hauptlabors der Universitätspoliklinik für die Durchführung der klin.-chem. Bestimmungen am Autoanalyzer.

Herrn Akad. Oberrat Dr. rer. nat. W. Reiners vom Institut für Lebensmittelchemie der Universität Würzburg danke ich für die Beratung über Thiaminbestimmungsverfahren.

Herrn K.-H. Schuster, meinem Schwiegervater, danke ich für die Endausführung der graphischen Darstellungen in der vorliegenden Arbeit.

Nicht zuletzt danke ich an dieser Stelle meiner Frau Alexandra für die Geduld, mit der sie mich bei der Durchführung dieser Arbeit unterstützt und bestärkt hat.